

ゲストーゲンと呼ばれ、用語上区別されている。プロゲステンは、エストロゲンに比較すると多くの種類が存在し、1950年代以降、第1世代といわれるノルエチステロン、ノルエチノドレルを皮切りに、第4世代といわれる最新のドロスピレノンまで10種類以上を数える。

現在の混合型OCは、合成エストロゲンであるEEと第1世代から第4世代までのいずれかのプロゲステンを含んでいる。プロゲステンのうち第1世代、第2世代（レボノルゲストレルなど）、第3世代（デソゲストレルなど）に属するものは、アンドロゲン（19-ノルテストステロン）に由来するため、プロゲステロンの性格とアンドロゲンの性格を有し、いずれの性格が相対的に強く出るかは側鎖によって変わる。たとえば、米国ではOC服用により性欲低下が認められる場合、アンドロゲン活性を有する第2世代プロゲステン含有のOC（以下、第2世代OCと略。すべての世代において同様に略）がよく、ニキビの女性にはアンドロゲン活性の弱い第3世代OCがよいともいわれている。

エストロゲンのほたらきにより肝臓で性ホルモン結合グロブリン（sex hormone binding globulin：SHBG）の合成が誘導され、生理的には血中のE2とテストステロンを結合し、これらのホルモンが遊離型状態で過剰に存在しないように調節する役割を担っている²⁾。しかし、合成エストロゲンであるEEはSHBGと結合しないため、天然型E2にくらべ、肝臓における蛋白合成誘導が強くなることは、OCの重大な副作用である血栓症と深く関係している。なお、第4世代のドロスピレノンは、プロゲステロン活性が高く、アンドロゲン作用がまったくないため、海外ではニキビや月経前の浮腫対策としても有用といわれている。

2. OCの効果と副作用

OCの最も重要な効用は避妊効果であるが、いくつもの副効用が報告されている。すなわち、子宮内膜症、月経困難症、過多月経、貧血、卵巣癌、子宮体癌、大腸癌、骨粗鬆症、ニキビ、良性卵巣疾患などに対するメリットである。OC自体は自由診療であるが、2008年以

降、日本ではLEP（OCと本質的には同じ）が月経困難症（子宮内膜症）の治療薬として保険適用されていることはすでに述べた通りである。しかし、その一方で最も頻度の多い嘔気・嘔吐をはじめ、多くの副作用も報告されているが、そのなかでも生命に係わる副作用は循環器系障害、とくに肺塞栓症/深部静脈血栓症などの静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism：VTE）、虚血性心疾患、虚血性および出血性脳卒中などの血栓症に関するものである³⁾。

3. OCが原因とされる 世界初の肺塞栓症報告例

子宮内膜症に関連する症状への女性ホルモン剤治療の最初の試みは、おおよそ70年以上前にはじめられ進展してきた。1957年に米国食品医薬品局（food and drug administration：FDA）で、Enavid（Enovid[®]）が不妊症と月経異常の治療薬として認可を受け、1960年に避妊薬として認可された。その後現在に至るまで女性ホルモン剤は広く世界で使用されているが、たびたび血栓症の問題に悩まされてきた。

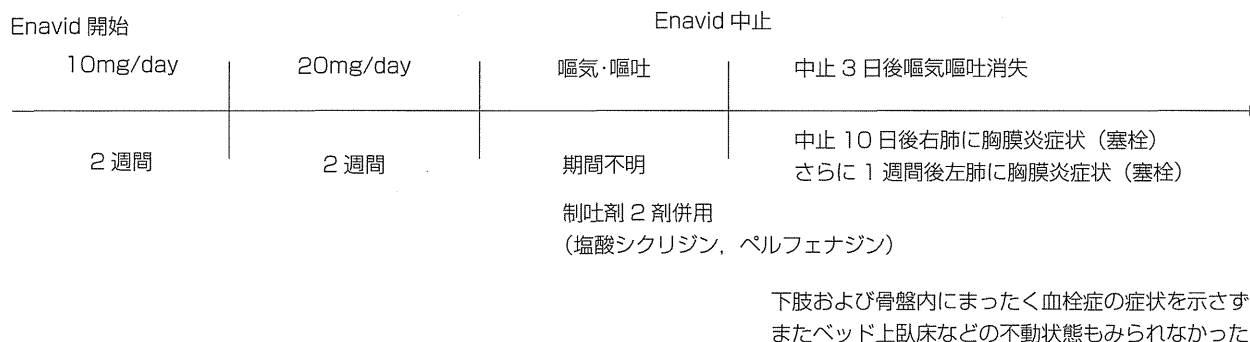
肺塞栓症は、ヒラメ筋静脈など下腿の深部静脈にできた小さな血栓が膝窩静脈や大腿静脈に進展し、その血栓の一部、とくにフリーフロート血栓が遊離して血流に乗り、肺動脈に塞栓をきたす病態である。静脈血栓の形成にはVirchowの3徴として、血液凝固能の亢進、血流のうっ滞、血管壁の損傷の3つの因子が関与しているが、女性ホルモン剤は、このうちの血液凝固能の亢進に関連する血栓形成のリスク因子とされている。

さて、OCと肺塞栓症に関しては、1961年にJordanらがLancet誌に肺塞栓症に関する記載をしたのが世界最初の報告である⁴⁾。その後、毎年OCと循環器系障害の副作用が報告されていくが、発売前はむしろ乳癌や子宮頸癌などの癌の副作用が懸念されていたので、循環器系障害については驚き以外の何物でもなかった。以下に症例を提示する。

症例：40歳、未婚の女性看護師。健康状態は一般的に

患者背景

年齢 40 歳の未婚看護師で、健康状態は一般的に良好であり、外科病棟で忙しくはたらいっていた。8 年前に開腹手術を受けたが、子宮内膜症の再発があり、引き続いてメチルテストステロンの投与を受けていた。症状悪化のため “Enavid 10mg (Enovid®)” (ノルエチノドレル 9.85mg/メストラノール 0.15mg) が処方された。



図① 経口避妊薬による肺塞栓症の世界で最初の報告

(Jordan WM *et al*, 1961⁴⁾ より引用して作成)

良好で、外科病棟勤務

既往歴：8 年前に子宮内膜症のために開腹手術を受けたが、再発したため、メチルテストステロンの治療を受けていた。

現症：症状がひどい時は偽妊娠療法として Enavid 10mg (Enovid®：ノルエチノドレル 9.85mg/メストラノール 0.15mg) の治療がおこなわれた。毎日 1 錠 2 週間の推奨用量からはじめ、つぎの 2 週間は 1 日 2 錠 (20mg) に増量されたが、この療法は強い嘔気と嘔吐を引き起こしたので、2 種類の制吐剤が処方された。しかし、制吐剤を服用しても 1 日 20mg もの投与量では嘔吐が治まることはなく、すべての投薬が中止された。嘔吐は服用中止 3 日後に治まり、食事も日常生活も元に戻った。ところが、不幸にも中止 10 日後に右側に強い胸膜炎症状を訴え、その 1 週間後左側に同様の症状を訴えた。ペニシリンやテトラサイクリンが投与されたものの、ほとんど効果は得られなかったが、徐々に状態は改善していった。胸部 X 線撮影と心電図 (第 2 誘導、第 3 誘導と V1 に T 波の逆転) により梗塞を伴う肺塞栓症と診断された。3 ヶ月後にはこれらの検査は正常に回復していたが、彼女は肺塞栓症を起こすまでは下肢および骨盤内にまったく血栓症の症状を示さず、またベッド上臥床などの不

動状態もみられなかった。おそらく Enavid が原因の嘔吐と脱水による二次性の肺塞栓症であったものと思われる (図①)⁴⁾。

FDA では 1961 年 11 月以来、OC による重篤な副作用報告を受けはじめ、1962 年 8 月までに 26 件の血栓性静脈炎の報告 (内 6 件は死亡) を受けたとされているが、1963 年までに 350 件の報告を受けていたという記述もある。英国では、1967 年 12 月 31 日までの 3 年半のあいだに英国医薬品審査委員会 (Committee on Safety of Drugs : CSD) は 1,024 件の VTE に関する報告を受け、内 88 件が致死性のものであったという。1963 年に FDA のアドホック委員会では、Enavid による死亡率は 100 万人当り 12.1 人で、一般母集団の 8.4 人とくらべて統計学的に有意ではないと結論している。その後、1963 年から 1969 年にかけて収集した情報では、100 μg 以上のエストロゲンを含む OC を服用していた女性は、非服用者と比較して 4.4 倍も発症率が高いことを示し、一方、英国の CSD は FDA より早く 1965 年 8 月には、エストロゲン含量の高い OC では循環器系障害のリスクが高まるという結論を下している。そして、1969 年 12 月には、英国政府は医師の処方権限に介入し、エストロゲン含量

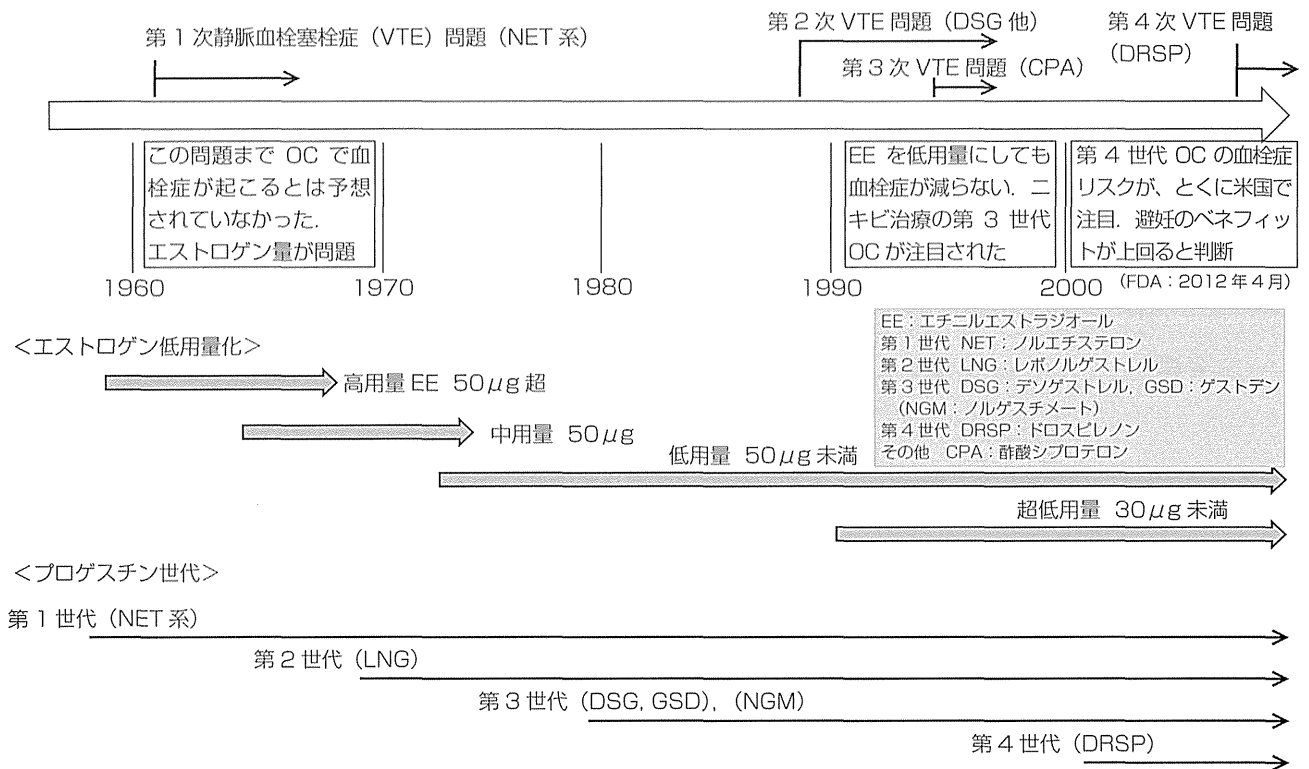


図2 エストロゲンの低用量化とプロゲステチンの歴史

(文献 2), 5)~9) より引用して作成)

が 50 µg 未満の OC を処方するように通達している。これに対して米国では、FDA が医師に対して低用量 OC を処方するように具体的なアドバイスをおこなったのは 1970 年代はじめであり、英国の素早い対応とくらべると遅いものであった²⁾。以後、エストロゲン含量が高用量の OC から、中用量 OC、低用量 OC、そして超低用量 OC へと世界の潮流は変遷して現在に至っている。

なお、プロゲステチンの世代にかかわらず、OC に含まれるエストロゲン量が 50 µg 以上の OC を高用量 OC、50 µg の OC を中用量 OC、50 µg 未満の OC を低用量 OC、30 µg 未満の OC を超低用量 OC と呼ぶことになっている。

4. OC と VTE に関する歴史的論争

OC は 1960 年代、英米を中心に第 1 世代 OC が VTE を誘発することが注目され、前述したようにエストロ

ゲンの含有量に関連があると指摘されたため、エストロゲン量の低用量化が進められた (第 1 次 VTE 問題)。しかし、1980~90 年代になって第 3 世代 OC (デソゲストレルおよびゲストデン) が第 1 世代 OC (ノルエチンドロン系) および第 2 世代 OC (レボノルゲストレル、ノルゲストレル) とくらべ VTE の発症率が高いことが英国の医薬品安全性委員会 (Committee on Safety of Medicines: CSM) および WHO によってつづけて報告され^{5) 6)}、使用を控えるべきであるという声明が出されたが、これに対しては反論も多く大論争に発展した。この論争では、第 3 世代 OC の VTE リスクは高くても、心臓血管障害および脳血管障害に関するリスクは低く、一方、第 2 世代 OC は VTE のリスクは低くても、心臓血管障害および脳血管障害のリスクが相対的に高く、全体的には両者のリスクは同程度であり、そしてこれらの疾患は生殖年代ではきわめてまれであるため、いずれも安全性は高いという結論に落ち着いた。なお、第 3 世代

OCと第2世代OCのリスク差を前提とし、OC処方時にはこのリスク差を女性に説明すべきであると勧告されている(第2次VTE問題)。さらに、1990年代には抗アンドロゲン作用を特徴とする第3世代ではない酢酸シプロテロンを含有するOCのVTEリスクについてもおもにドイツで問題視され、第2世代OC(レボノルゲストレル)にくらべ4倍の発症率と推定されたが⁷⁾、結果的には第3世代OCと同等かやや上回るリスクという結論が得られた(第3次VTE問題)。そして2000年代になると第4世代OC(ドロスピレノン)のVTEリスクについて米国で問題が提起され、FDAによって2012年に第4世代OCの血栓形成のリスクに関する現時点での結論が公表されるに至った(第4次VTE問題)。

すなわち、疫学的調査によれば、ドロスピレノンは第2世代OC(レボノルゲストレル)やほかのプロゲステンより3倍ほどリスクをあげると報告されているものの、リスクに差はないとする論文もあり、はっきりとした見解は明らかになっていない。したがって、医師は服用者に対してリスクとベネフィットをきちんと説明し、使用するかどうか選択させるべきである。たとえば、非妊婦やOCの非服用者のVTE発症リスクは、年間1万人あたり1~5人、OC服用者で同3~9人、妊婦は同5~20人、分娩後12週間では同40~65人であるため、OC服用者は妊産婦にくらべてまだまだ低く、ベネフィットがリスクを上回るであろうという見解である(図2)^{2) 5)~9)}。

おわりに

女性ホルモン剤と血栓症の連載第1回目では、OCに含まれる性ホルモンの基本的な解説、OCが原因とされる世界初の肺塞栓症報告例、その後巻き起こるOCとVTEに関する歴史的論争について要点をまとめた。プロゲステンの世代別のリスクに関しては現在もなお明確

な結論は出ていないが、OCを服用すれば一定頻度でVTEをはじめ動脈血栓症のリスクを高めることは紛れもない事実である。OCの処方の際には、OCのリスクとベネフィットを十分に説明することが大切である。

次回の第2回目では、OCとVTEの発症機序について解説する。

● 文 献 ●

- 1) 小林隆夫：低用量ピルによる血栓症リスク。日本医事新報 **4690**：60-61, 2014
- 2) 山中聡：経口避妊薬(OC)に関する一考察。臨床評価 **34**：253-284, 2007
- 3) 日本産科婦人科学会ほか：低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン(改訂版)。低用量経口避妊薬(OC)とは(一般的有効性及び安全性)。日本産科婦人科学会編, 2006, pp.4-12
- 4) Jordan WM *et al*：Pulmonary embolism. *Lancet* **278**：1146-1147, 1961
- 5) World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception：Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives：results of international multicentre case-control study. *Lancet* **346**：1575-1582, 1995
- 6) World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception：Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* **346**：1582-1588, 1995
- 7) Vasilakis-Scaramozza C *et al*：Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet* **358**：1427-1429, 2001
- 8) Lidegaard Ø *et al*：Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses：Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* **343**：d6423. doi:10.1136/bmj.d6423. 2011
- 9) FDA Drug Safety Communication：Updated information about the risk of blood clots in women taking birth control pills containing drospirenone. 2012 <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm299305.htm>

小林 隆夫

浜松医療センター

FDPと Dダイマーとは^{1,2)}

線溶系の活性化により生成されたセリンプロテアーゼであるプラスミンは、フィブリノゲンおよびフィブリンを分解し、フィブリノゲン/フィブリン分解産物 (fibrinogen/fibrin degradation products: FDP) を形成する。FDPとは、広義にはフィブリノゲン/フィブリン分解産物のことを示すが、その主要な分解産物は安定化フィブリンの線溶 (二次線溶) によって生じる物質であるため、狭義にはフィブリン分解産物のことをいう。

フィブリノゲンがプラスミンによって分解されると、最初にまずX (DED) 分画が生成され、さらに分解が進むと、1分子のX分画からY (DE) 分画とD分画が1分子ずつ形成される。Y分画はさらにプラスミンの作用を受けD分画とE分画に分解される。すなわち、フィブリノゲン1分子から2分子のD分画と1分子のE分画が生成される (fibrinogen degradation products: FgDP)。これを一次線溶 (fibrinogenolysis) といい、DIC (disseminated intravascular coagulation) などの高度線溶亢進時にみられる。一方、血液凝固第XIII因子によって架橋されたフィブリン (安定化フィブリン) がプラスミンによって分解されると、種々のDダイマー /E分画複合体、Dダイマー、E分画に分解され、最終的には等モルのDダイマーとE分画が生成される。DDが第XIII因子によって強固に結合 (架橋) されると、Dダイマー (D-D) となり、この部位はもはやプラスミンによって切断されなくなる。安定化フィブリンの分解産物のうちDダイマー構造を有する分画をとくにDダイマーと称し、二次線溶を反映するマーカーと認識されている (図)²⁾。

測定法と 臨床的意義

FDPは免疫学的測定法で検出されるが、用いられる抗体はフィブリノゲンとフィブリンともに交差反応を示すので、検体にトロンピンを加えることによって血清として測定する。正常値は10 μ g/mL以下であるが、DIC、血栓症、線溶亢進、妊娠高血圧症候群重症などで増加する。正常妊娠でも妊娠経過とともに増加する³⁾。DICスコアの検査項目に挙げられている重要な検査法である。なお、最近ではDモノマーに反応性の高い抗ヒトFDPモノクローナル抗体を使用し、血漿中のFDPを特異的に検出することが可能になった¹⁾。

Dダイマーは、FDP同様に免疫学的測定法で検出されるが、特異性が高いモノクローナル抗体を用いるため、フィブリノゲンとの交差反応はみられず、最終的な安定化フィブリンの分解産物である。国際血栓止血学会では、Dダイマーをフィブリン由来のDダイマーおよび関連物質で免疫されて作られたモノクローナル抗体を用いて検出される抗原物質と定義しているため、用いるDダイマー試薬によって検出される抗原物質が異なる。さらに、各メーカーが使用するcalibratorの濃度表示は、含有Dダイマー量をフィブリノゲン量に換算したFEU (fibrinogen equivalent

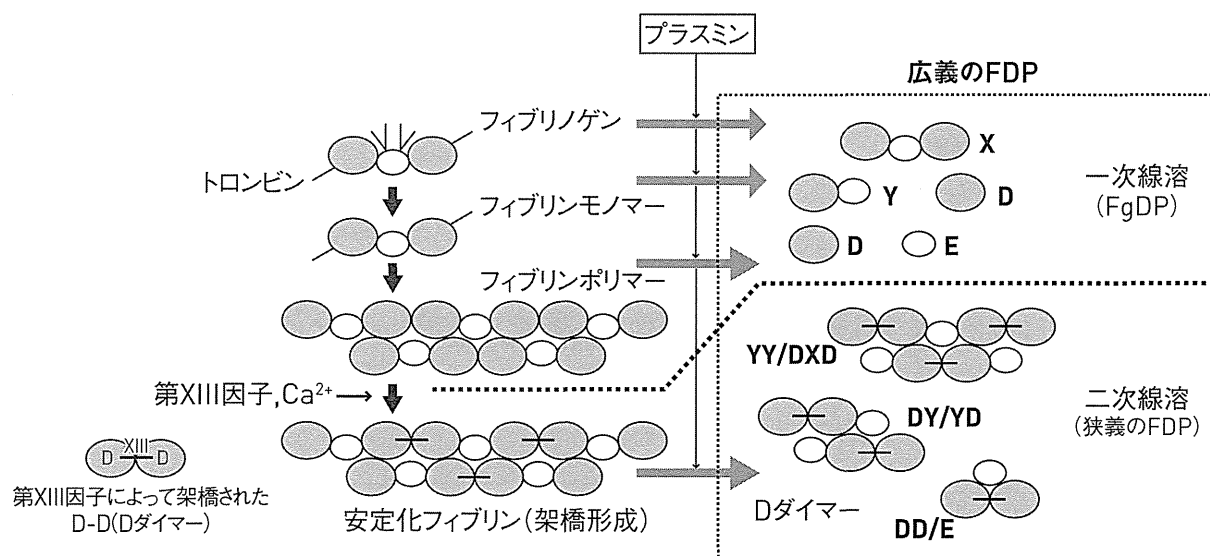


図 フィブリノゲン/フィブリン分解産物の生成過程のモデル
(文献2より引用作成)

FDP: fibrin degradation products, FgDP: fibrinogen degradation products

units) で表示する場合と、純化Dダイマー分画量に換算したDD unitsで表示する場合がある。一般に海外の試薬はFEUで表示し500ng/mLが正常上限であり、国内の試薬はDD unitsで表示し1,000ng (1 μ g) /mLが正常上限であることが多い。したがって、表示単位が μ g/mLであっても、どちらの単位に基づくかによって異なる結果となる⁴⁾。

Dダイマーの産生増加は安定化フィブリンのプラスミンによる分解亢進、すなわち二次線溶亢進を意味し、Dダイマーの測定によって二次線溶亢進と一次線溶亢進との鑑別が可能となり、二次線溶亢進をきたすDICや各種の血栓症、悪性腫瘍の診断、病態把握、治療効果判定の指標として有用である。FDPと同様妊娠高血圧症候群重症などで増加するが、正常妊娠でも妊娠経過とともに増加する^{1,2)}。

Dダイマーは、深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis: DVT) や肺塞栓症 (pulmonary embolism: PE) 診断においても、きわめて高い陰性的中率を誇ることが報告されている。DVT診断において陰性的中率98～99%という報告もあり、Dダイマーが正常であればDVTをほぼ否定できる^{5,6)}。逆に陽性的中率は高くないため、Dダイマーが高値だとしてもDVT/PEと診断できるわけではない。

検体は、3.8%のクエン酸ナトリウム入り試験管にクエン酸ナトリウム1容量に対し血液9容量を加えて採血する。

文献

- 1) 小林隆夫: 産婦人科領域における血液凝固線溶系-最近の動向. 産科と婦人科 77(8): 880-887, 2010
- 2) 福武勝幸: Dダイマーの現状と標準化に向けた課題. 生物試料分析 32(5): 380-385, 2009
- 3) Onishi H et al: Fibrin monomer complex in normal pregnant women: a potential thrombotic marker in pregnancy. Ann Clin Biochem 44: 449-454, 2007
- 4) 阪田敏幸: 血栓止血関連マーカーの標準化. 血栓止血誌 19(4): 471-473, 2008
- 5) Ginsberg JS et al: Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. Ann Intern Med 129(12): 1006-1011, 1998
- 6) de Moerloose P et al: A multicenter evaluation of a new quantitative highly sensitive D-dimer assay for exclusion of venous thromboembolism. Thromb Haemost 100(3): 505-512, 2008

特集

血栓止血性疾患診療の最前線

出血性疾患・血栓性疾患の妊娠・分娩管理

小林 隆夫

Key words: Maternal death, Venous thromboembolism, Pulmonary thromboembolism, Disseminated intravascular coagulation

はじめに

わが国の周産期医療は世界トップレベルであり、世界で最も安全にお産できる国である。現在でも世界平均では約 250 の分娩に 1 人の頻度で妊産婦死亡が起きているが、わが国では約 2 万の分娩に 1 人の頻度と極めて少なく、ちょうど総人口に占める交通事故死の頻度と同等な低さである。わが国の妊産婦死亡激減の理由は産科医療の目覚ましい進歩に加え、現在では 99% を超える分娩は医療施設内分娩であることが大きい。妊産婦死亡のトップは出血と血栓症であり、出血では分娩後出血、血栓症では産科的塞栓が主たる死因である¹⁾。本項では、出血性疾患と血栓性疾患の妊娠・分娩管理について解説する。

産科的塞栓症

羊水塞栓症 (amniotic fluid embolism, AFE) と肺血栓塞栓症 (pulmonary thromboembolism, PTE) は全く別の疾患であり、発症原因も病態生理も異なっている。確かに広義の肺塞栓症 (pulmonary embolism, PE) は、静脈系で形成された塞栓子 (血栓、脂肪、腫瘍、空気、羊水中の胎児成分など) が血流に乗って肺動脈を閉塞し、急性および慢性の肺循環障害を招く病態である。しかし、PTE は下肢などの深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis, DVT) から遊離した血栓が肺動脈を機械的に閉塞する疾患であるのに対し、AFE は肺動脈本幹の機械的閉塞は全く見られず、羊水中の胎児成分による肺内小血管の機械的閉塞およびケミカルメディアータなど液性成分によるアナフィラキシー様ショックが原因とされる疾患である。妊産婦死亡の統計において両者は産科的塞栓症 (ICD10 分類: O88) として一括されているが、

実際には、ショックに対する基本的治療を除けば、その診断方法や治療方法は全く異なるものである。産科的塞栓症は、わが国では分娩後出血に次いで第 2 位の妊産婦死亡率となっており、若い女性の死因としては重要である^{1~3)}。

産科における肺塞栓症

妊娠中は以下の理由で、静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism, VTE) が生じやすくなっている。すなわち、1) プロテイン S (PS) 活性低下を含む血液凝固能亢進、線溶能低下、血小板活性化、2) 女性ホルモンの静脈平滑筋弛緩作用、3) 増大した妊娠子宮による腸骨静脈・下大静脈の圧迫、4) 帝王切開などの手術操作による総腸骨静脈領域の血管 (特に内皮) 障害および術後の臥床による血液うっ滞、などである^{4~6)}。

日本産婦人科・新生児血液学会が行った 1991 年から 2005 年までの 2 回の全国調査 (第 1 回調査: 1991 年~2000 年^{7,8)}、第 2 回調査: 2001 年~2005 年⁹⁾) によると、妊産婦の場合、妊娠初期・妊娠後期・産褥期と 3 相性のピークがみられたが、第 1 回調査では DVT は妊娠中発症と産褥期発症はほぼ同数、PTE は 80% 弱が産褥期発症だったのに対し、第 2 回調査では DVT の約 80% が妊娠中発症、PTE は産褥期発症が多いものの妊娠中発症も増加し、21 世紀になってからは欧米と同様に妊娠中発症が激増していることが判明した。なかでも妊娠初期の発症が際立っている。妊娠初期の発症が多い理由は、①エストロゲンによる血液凝固因子の増加、②重症妊娠悪阻による脱水と安静臥床、③先天性凝固制御因子異常の顕性化、さらには④妊娠初期からの PS 活性の低下などが考えられる。日本人に最も多い先天性凝固制御因子異常は PS 欠乏症であるが、とくに PS 徳島変異のヘテロは、日本人の約 55 人に 1 人の保因者がいると推

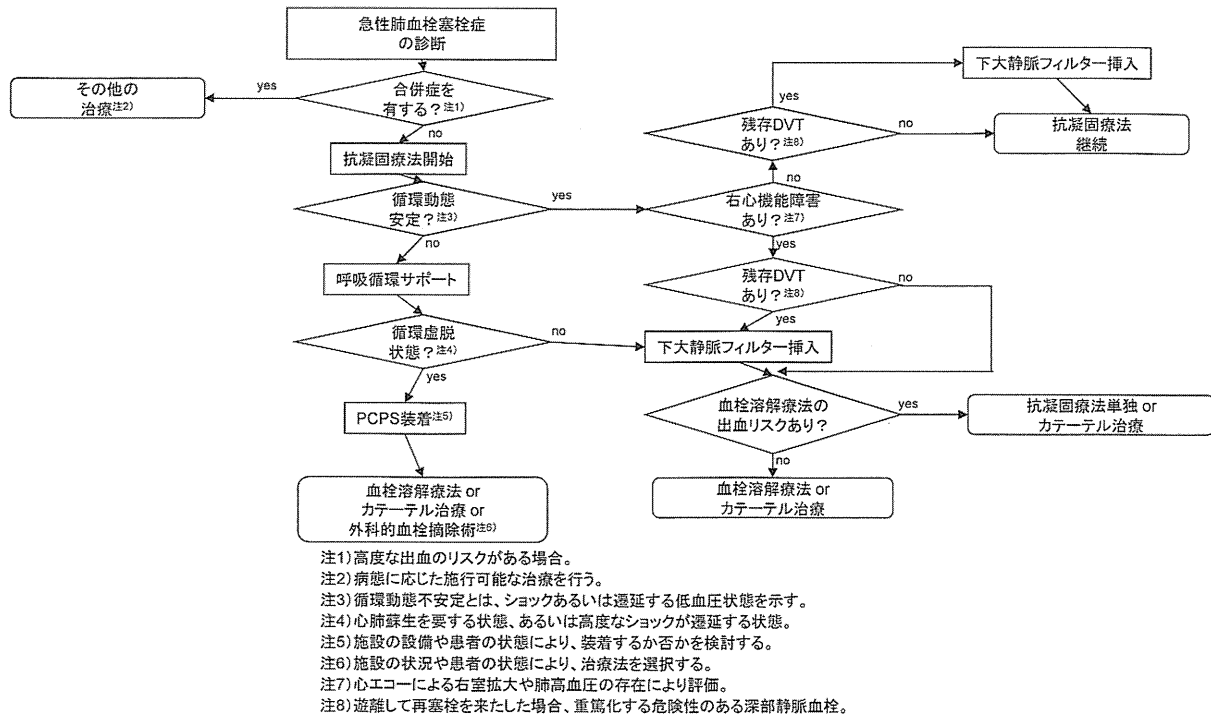


図1 急性肺血栓塞症の治療アルゴリズムの一例（文献12より引用）

治療のアルゴリズムを示すが、あくまでも一例であり、最終的な治療選択は各施設の医療資源に応じて決定することを妨げるものではない。

DVT: 深部静脈血栓症, PCPS: 経皮的な心肺補助

定されている¹⁰⁾。

日本病理剖検輯報に収載された平成元年から平成16年までの剖検例468,015例のうち妊産婦死亡は193例であった。死因別では、PTEは25例(13.0%)であり、AFE, DICに次いで第3位であった¹¹⁾。また、日本産婦人科医会では平成16年より偶発事例報告事業を行ってきたが、平成21年までの6年間で報告された111例の妊産婦死亡事例のうちPTEは14例(12.6%)であり、AFE(含疑い)、出血に次いで第3位であった¹¹⁾。さらに平成22年からは妊産婦死亡報告事業を単独で行っているが、平成22年の妊産婦死亡51例のうちPTEは6例(11.8%)で、AFE、出血に次いで多かった⁵⁾。これらの報告をまとめると、日本での妊産婦死亡に占めるPTEの割合は12~13%前後と推察される。なお、最近では妊娠初期発症、とりわけ重症妊娠悪阻で脱水と安静臥床を余儀なくされる場合のPTE死亡例も散見されるので是非注意を喚起して欲しい。

VTE治療の手順

VTEの治療の要点は、急性期を乗り切れば予後は良好であるため、早期診断治療が最も重要となること、および循環動態が安定したPTE症例では再発に注意し、DVTへの迅速な対応が必要となること、である。治療

の中心は薬物的抗血栓療法であり、重症度により抗凝固療法と血栓溶解療法とを使い分ける。出血リスクが高い場合には非永久留置型下大静脈フィルターやカテーテル治療により薬物治療の効果を補い、重症例では経皮的な心肺補助や外科的血栓摘除術も選択する。また、状態が許す限り早急に残存するDVTの状態を評価して、下大静脈フィルターの適応を判断する。図1に「肺血栓塞症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン(2009年改訂版)¹²⁾」に掲載された急性PTEの治療アルゴリズムの一例を示す。あくまでも基本的な考え方であり、個々の症例の病態や施設の状況に合わせて、柔軟に治療法を選択すればよい。

なお、血栓溶解療法は、妊娠中は出血や常位胎盤早期剥離の危険があるため、DVTのみの場合は原則として行わない。しかし、PTEを合併している場合は、その重症度に応じて使用する。

VTE治療後の妊娠中の予防

抗凝固療法により急性期の治療に成功した場合でも、アンチトロンビン欠乏症、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、抗リン脂質抗体症候群など明らかな血栓性素因が存在する場合は、妊娠中に再発することが多いので、ヘパリンカルシウム5,000単位、1日2回の

表1 妊娠中の静脈血栓塞栓症の予防は？（文献15を引用して作成）

Answer

1. 表2の第1群に対して、妊娠期間中に予防的抗凝固療法を行う。(B)
2. 表2の第2群に対して、妊娠期間中（あるいは一時期）の予防的抗凝固療法を検討する。(B)
3. 表2の第3群に対して、妊娠期間中（あるいは一時期）の予防的抗凝固療法を検討する。(C)
4. 表2の第2群に対して、妊娠期間中の手術後には予防的抗凝固療法を行う。(B)
5. 表2に示すリスク因子を有する妊娠女性には発症リスクを説明し、下肢挙上、膝の屈伸、足の背屈運動、弾性ストッキング着用などを勧める。(C)
6. 妊娠中の抗凝固療法には未分画ヘパリンを用いる（外科手術後には低分子量ヘパリン使用可能）。(C)
7. 手術後以外に低分子量ヘパリンを用いる場合には文書による同意を得る。(B)
8. 分娩・手術前には、未分画ヘパリンを3～6時間前までに中断する。(B)
9. ヘパリン（未分画/低分子量）投与時には有害事象に注意し以下を行う。
 - 1) PT, APTT, 血小板数, 肝機能などを適宜測定・評価する。(B)
 - 2) 重篤な有害事象として HIT (heparin-induced thrombocytopenia) があるので、血小板数推移に注意する。(B)
 - 3) 硬膜外麻酔などの刺入操作/カテーテル抜去には適切な時間間隔を設ける。(B)
10. 妊娠前からワルファリンが投与されている場合はすみやかに未分画ヘパリンに切り替える。(A)

表2 妊娠中の静脈血栓塞栓症危険因子（文献15を引用して作成）

第1群. 妊娠中に抗凝固療法が必要な女性

- 1) 妊娠成立前より VTE 治療（予防）のための抗凝固療法が行われている。
- 2) VTE 既往2回以上。
- 3) VTE 既往は1回、かつ以下のいずれかがあてはまる。
 - a) 血栓性素因[†]がある
 - b) 既往 VTE は i) 安静・脱水・外科手術と無関係, ii) 妊娠中, あるいは iii) エストロゲン服用中
 - c) 両親のいずれかに VTE 既往がある

第2群. 「妊娠中の抗凝固療法」を検討すべき女性

- 1) VTE 既往が1回あり、安静、脱水、手術などの一時的危険因子によるもの。
- 2) VTE 既往はないがアンチトロンピン欠損症（あるいは欠乏症）、抗リン脂質抗体中高力価持続陽性があるもの
- 3) VTE 既往はないが血栓性素因[†]（プロテイン C 欠損症 [欠乏症]、プロテイン S 欠損症 [欠乏症]）があるもの
- 4) 以下のような疾患（状態）の存在（妊娠期間中、あるいは一時期）
 - 心疾患、肺疾患、SLE（免疫抑制剤服用中）、悪性腫瘍、炎症性消化器疾患、多発関節症、ネフローゼ症候群、鎌状赤血球症（日本人には稀）

第3群. 以下の危険因子を3つ以上有している女性（妊娠期間中、あるいは一時期）

- ≥35歳, BMI>25 kg/m², 喫煙者, 表在性静脈瘤が顕著, 全身感染症, 四肢麻痺・片麻痺等, 妊娠高血圧腎症, 脱水, 妊娠悪阻, 卵巣過剰刺激症候群, 多胎妊娠, 両親に VTE 既往歴, 安静臥床

血栓性素因[†]: アンチトロンピン欠損症（欠乏症）、プロテイン C 欠損症（欠乏症）、プロテイン S 欠損症（欠乏症）（プロテイン S は妊娠中低下するため非妊時に評価する。本邦女性では欧米女性に比し、プロテイン S 欠損症（欠乏症）が高頻度で認められる）、ならびに抗リン脂質抗体（aPTT と RVVT によるループスアンチコアグラント陽性、抗カルジオリピン抗体か抗 β2GPI 抗体中高力価陽性が12週間以上持続する）の4者。

VTE 既往のない女性を対象としての血栓性素因スクリーニングを行うことに関してはその臨床的有用性に疑義が示されており、妊娠中/産褥期 VTE 予防のための血栓性素因スクリーニング実施の必要性は低い。

皮下注射（低用量未分画ヘパリン）に切り替え、分娩時、さらには分娩後まで続行する。皮下注射は、入院して行う場合、通院して行う場合（近医も含む）、および自宅にて自己注射する場合がある。在宅ヘパリン自己注射は2012年1月1日より保険適用されたが、日本産科婦人科学会をはじめ4学会で作成した「ヘパリン在宅自己注

射療法の適応と指針^{13, 14)}」を参照し、ヘパリン自己注射の正しい知識や使用方法さらには副作用などに関して十分に教育指導したうえで使用を勧めていただきたい。なお、DVTが軽快した後に弾性ストッキング着用、十分な水分補給、下肢運動を励行し、下肢の血流うっ滞を防止することは基本的な再発予防法である。また、下肢超

音波検査, D-ダイマーなどの血液凝固線溶系検査, CRP, 血算などは定期的に施行し, DVTを評価する。

なお, 妊娠中のVTE予防に関しては, 産婦人科診療ガイドライン—産科編2014(表1,表2)を参照されたい¹⁵⁾。

分娩後のVTE予防法

2004年に肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン¹⁶⁾が刊行される前は, 血栓性素因もしくは血栓症既往妊婦等の極めてリスクの高い妊婦を除けば, おそらくほとんどの施設で積極的なVTE予防対策は取られていなかったと思われる。この当時は, 日本人でのVTE発症に関するエビデンスは乏しかったが, 欧米の予防ガイドライン¹⁷⁾を参考としつつ, 日本人の疫学的データも出来るだけ多く収集して, その時点で日本人に最も妥当と考えられる予防ガイドラインが2004年2月(本編は6月)に策定された¹⁶⁾。本予防ガイドラインはVTEという疾患の周知・啓発と理学的予防法を主体としたものであったが, 同年4月から「肺血栓塞栓症予防管理料」305点が新設されるに至り, 一気に全国に予防対策が浸透した。

予防ガイドラインでは, 疾患や手術(処置)のリスクレベルを低リスク, 中リスク, 高リスク, 最高リスクの4段階に分類し, 各々に対応する予防法は, 低リスクに対しては早期離床および積極的な運動, 中リスクに対しては弾性ストッキングあるいは間欠的空気圧迫法, 高リスクに対しては間欠的空気圧迫法あるいは低用量未分画ヘパリン, 最高リスクに対しては低用量未分画ヘパリンと間欠的空気圧迫法の併用, あるいは低用量未分画ヘパリンと弾性ストッキングの併用が推奨された。対象患者の最終的なリスクレベルは, 疾患や手術(処置)そのもののリスクの強さに付加的なリスク因子を加味して, 総合的にリスクの程度を決定する。理学的予防としては, 早期離床, ベッド上での下肢挙上・膝の屈伸・足の背屈運動, 弾性ストッキング着用, 間欠的空気圧迫法, 脱水予防等が推奨されている。薬剤による予防方法は, 未分画ヘパリン5,000単位を術後6~12時間以内に(止血を確認できたら術直後からでも可)1日2回皮下注(または静注), 3~5日投与が推奨される(低用量未分画ヘパリン)。なお, 妊娠中よりヘパリンを使用していた妊婦では, 分娩時に一旦ヘパリン投与を中止し, 分娩後に止血を確認したら早期にヘパリン投与を再開, その後, ワルファリンに切り替える。また, 手術体位は碎石位を避け, 仰臥位または開脚位で行った方が良い。

VTE予防薬は未分画ヘパリンとワルファリンしかわが国では保険適用されていなかったため, 2004年の予防ガイドライン¹⁶⁾ではこの2剤が推奨されたが, これら薬剤の至適投与量はきちんとした臨床治験に基づいたも

のではない。しかし, 整形外科下肢手術に対して選択的Xa阻害薬であるフォンダパリヌクスと低分子量ヘパリンであるエノキサパリンの臨床治験が行われた結果, 2007年以降にわが国で初めて日本人のエビデンスに基づいた予防薬剤が認可された。さらに, これら両剤は腹部外科領域悪性腫瘍に対しても臨床治験が行われ, 2008年以降に「静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」で適応が拡大された。この適応拡大は悪性腫瘍のみならず, 良性疾患や帝王切開でも「高リスク」と判断された場合は適応となる。したがって, 現在は2004年の予防ガイドライン¹⁶⁾で推奨されている薬剤以外にフォンダパリヌクス2.5mgの1日1回およびエノキサパリン2,000IU1日2回の皮下注射が, 高リスク以上の産婦人科手術後のVTE予防に使用可能である。投与期間としては, リスクの程度や入院期間によって異なるが, 帝王切開後では3~5日程度が推奨される。ただし, 出血の副作用も報告されているので, リスクとベネフィットを十分に勘案した上で使用を決定し, 投与中の出血の評価および止血対策にも心がけていただきたい。この2剤は, 「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン(2009年改訂版)¹²⁾」に盛り込まれ, 推奨されている。

なお, 分娩後のVTE予防に関しては, 前述の2つの予防ガイドラインとは別に, 2014年4月に日本産科婦人科学会から発刊された産婦人科診療ガイドライン—産科編2014(表3,表4)に記載されているので参照されたい¹⁸⁾。ただ, この中で特に注意して欲しいのは, 第3群の「分娩後抗凝固療法あるいは間欠的空気圧迫法が考慮される女性」では, 危険因子を2つ以上有している場合でも, 「分娩後抗凝固療法あるいは間欠的空気圧迫法を行う」が推奨レベル(C)となっている点である。この場合の(C)とは, 「考慮の対象となる参考意見」と解釈され, 必ずしも実施が勧められているわけではない。例えば, BMI>30kg/m²で35歳以上の3回以上経産婦が, 妊娠高血圧腎症で分娩前2週間以上の安静臥床後に帝王切開した場合(危険因子6個)でも, 分娩後抗凝固療法あるいは間欠的空気圧迫法を行っても行わなくても良いと判断されてしまう。このことは, 折角, 適切なリスク評価と適切な予防法の推進により, 近年PTEに起因する死亡が減少してきた時代の潮流に逆行することになりかねない。例え推奨レベル(C)であっても危険因子が複数個重なれば, 是非抗凝固療法あるいは間欠的空気圧迫法を行っていただきたいと切望する。

産科DICの特徴と産科DICスコア

DIC(Disseminated intravascular coagulation: 播種性

表3 分娩後の静脈血栓塞栓症の予防は？（文献18を引用して作成）

Answer

1. 早期離床を勧める。(C)
2. 表4の第1群女性に対して、分娩後抗凝固療法を行う。(B)
3. 表4の第2群女性に対して、「分娩後抗凝固療法」あるいは「間欠的空気圧迫法」を行う。(B)
4. 表4の第3群女性に対して、「分娩後抗凝固療法」あるいは「間欠的空気圧迫法」を行う。(C)
5. 表4に示すリスク因子を有する女性には発症リスクを説明し、下肢挙上、膝の屈伸、足の背屈運動、弾性ストッキング着用などを勧める。(C)
6. 未分画ヘパリンは分娩後6~12時間後（止血確認後は直後からでも可）から開始し、5,000単位を1日2回皮下注する（低分子量ヘパリンに関しては解説参照）。(B)
7. 抗凝固療法の変更（ヘパリン等からワルファリンへ）時は、両薬剤併用期間を設ける。(B)
8. 間欠的空気圧迫法については、以下のように行う。
 - 1) 分娩前に問診・触診で下肢静脈血栓症の有無を検討しておく。(C)
 - 2) 手術中（帝王切開や産褥期の他の手術）より開始する。(C)
 - 3) 歩行可能となるまで行う。(B)
 - 4) 抗凝固療法併用時には歩行開始時に中止してよい。(B)
 - 5) 経陰分娩後では歩行困難な期間のみ使用する。(B)
9. 帝王切開は砕石位でなく、仰臥位あるいは開脚位で行う。(C)
10. ワルファリンおよびヘパリンは授乳中の女性に投与することができる。(A)
11. ヘパリン投与時の血液検査や硬膜外麻酔カテーテル抜去などに関しては表1を参照する。(B)

表4 分娩後の静脈血栓塞栓症危険因子（文献18を引用して作成）

第1群. 分娩後抗凝固療法が必要な女性

- 1) VTE既往が1回以上ある
- 2) 妊娠中にVTE予防（治療）のために長期間抗凝固療法が実施された

第2群. 分娩後抗凝固療法（通常、3日間以上）あるいは間欠的空気圧迫法が必要な女性

- 1) 血栓性素因[†]があり、3群に示す危険因子を有している
- 2) BMI>40 kg/m²
- 3) 以下のような疾患（状態）を有している

心疾患、肺疾患、SLE（免疫抑制剤服用中）、悪性腫瘍、炎症性消化器疾患、多発関節症、ネフローゼ症候群、鎌状赤血球症（日本人には稀）

第3群. 分娩後抗凝固療法（通常、3日間以上）あるいは間欠的空気圧迫法が考慮される女性

- 1) 以下の危険因子を2つ以上有している。
帝王切開、≥35歳、BMI>30 kg/m²、3回以上経産婦、喫煙者（日に10本以上）、分娩前安静臥床≥2週間、表在性静脈瘤が顕著、全身性感染症、四肢麻痺・片麻痺等、産褥期の外科手術、妊娠高血圧腎症、分娩所要時間≥36時間、輸血を必要とする分娩時出血、両親のいずれかにVTE既往

血栓性素因[†]：アンチトロンピン欠損症（欠乏症）、プロテインC欠損症（欠乏症）、プロテインS欠損症（欠乏症）（プロテインS活性は妊娠中低下するため非妊時に評価する）、ならびに抗リン脂質抗体（aPTTとRVVTによるループスアンチコアグラント陽性、抗カルジオリピン抗体か抗β2GPI抗体中高力価陽性が12週間以上持続する）の4者。

VTE既往のない女性を対象としての血栓性素因スクリーニングを行うことに関してはその臨床的有用性に疑義が示されており、妊娠中／産褥期VTE予防のための血栓性素因スクリーニング実施の必要性は低い。

プロテインC、S欠損症（欠乏症）では皮膚壊死のリスクのためワルファリンを避ける。

血管内凝固症候群）の病態は、消費性凝固障害とそれに続く線溶亢進現象に起因する出血傾向、および臓器の循環障害に起因する全身の臓器障害である。凝血学的特徴としては、フィブリノゲン値の減少および二次線溶亢進

に伴うFDPまたはFDP D-Dimer値の増加が著明である^{19,20}。フィブリノゲン値が100 mg/dl以下の場合、通常低フィブリノゲン血症と呼び、凝固障害が起きるため出血傾向が助長される。

表5 産科 DIC スコア (文献 21 を引用して作成)

I. 基礎疾患	点数	II. 臨床症状	点数	III. 検査項目	点数
a. 常位胎盤早期剥離		a. 急性腎不全		・血清 FDP $\geq 10 \mu\text{g/ml}$	[1]
・子宮硬直, 児死亡	[5]	・無尿 ($\leq 5 \text{ ml/時間}$)	[4]	・血小板数 $\leq 10 \times 10^4/\mu\text{l}$	[1]
・子宮硬直, 児生存	[4]	・乏尿 ($5 < \sim \leq 2 \text{ ml/時間}$)	[3]	・フィブリノゲン $\leq 150 \text{ mg/dl}$	[1]
・超音波断層所見及び CTG 所見による早剥の診断	[4]	b. 急性呼吸不全 (羊水塞栓症を除く)		・プロトロンビン時間 (PT) $\geq 15 \text{ 秒} (\leq 50\%)$ 又は	[1]
b. 羊水塞栓症		・人工換気又は時々の補助呼吸	[4]	ヘパプラスチンテスト $\leq 50\%$	
・急性肺性心	[4]	・酸素放流のみ	[1]	・赤沈 $\leq 4 \text{ mm/15 分}$ 又は	[1]
・人工換気	[3]	c. 心・肝・脳・消化管などに重篤な障害がある時はそれぞれ 4 点を加える		$\leq 15 \text{ mm/時間}$	
・補助呼吸	[2]	・心 (ラ音又は泡沫性の喀痰など)	[4]	・出血時間 $\geq 5 \text{ 分}$	[1]
・酸素放流のみ	[1]	・肝 (可視黄疸など)	[4]	・その他の凝固・線溶・キニン系因子	[1]
c. DIC 型後産期出血		・脳 (意識障害及び痙攣など)	[4]	(例, AT III $\leq 18 \text{ mg/dl}$ 又は $\leq 60\%$, プレカリクレイン, $\alpha 2$ -PI, プラスミノゲン, その他の凝固因子 $\leq 50\%$)	
・子宮から出血した血液または採血血液が低凝固性の場合	[4]	・消化管 (壊死性腸炎など)	[4]		
・2,000 ml 以上の出血 (出血開始から 24 時間以内)	[3]	d. 出血傾向			
・1,000 ml 以上 2,000 ml 未満の出血 (出血開始から 24 時間以内)	[1]	・肉眼的血尿およびメレナ, 紫斑, 皮膚粘膜, 歯肉, 注射部位などからの出血	[4]	【判定】	
d. 子癇		e. ショック症状		7 点以下: その時点で DIC とはいえない	
・子癇発作	[4]	・脈拍 $\geq 100/\text{分}$	[1]	8 点~12 点: DIC に進展する可能性が高い (DIC としての治療を開始する目安)	
e. その他の基礎疾患	[1]	・血圧 $\leq 90 \text{ mmHg}$ (収縮期) 又は 40% 以上の低下	[1]	13 点以上: DIC としてよい	
		・冷汗	[1]		
		・蒼白	[1]		

産科 DIC の臨床的特徴は、1) 急性で突発的なことが多く定型的な DIC が発生する、2) 基礎疾患と DIC 発症との間に密接な関係がある、3) 急性腎不全などの臓器症状を合併することが多い、4) 検査成績を待たずにいろいろな処置を進めなければならない、等があげられる。DIC の臨床症状としては血圧、脈拍、呼吸、尿量、意識状態、出血傾向 (鼻出血・歯肉出血・血便・血尿など) 等に注意する。常位胎盤早期剥離 (以下、早剥) を例にとると、血圧低下・頻脈・乏尿・血尿などを呈することが多く、容易に急性腎不全に移行する。また出血した血液はサラサラしており、凝固しにくいのも特徴である。早剥を放置すると 100% DIC に移行するため、早剥が疑われたら少しでも早く診断し、治療しなければならない。したがって、すべての検査結果が出てから DIC と診断し治療を開始するのでは手遅れであるので、真木らは DIC の治療に踏み切るための産科 DIC スコア (表 5²¹⁾) を提唱した。このスコアは基礎疾患と臨床症状を重視した診断スコアであるので、特定の基礎疾患を有する産科の急性 DIC に対処するには非常に有用である。スコアが 8 点以上のときは DIC として治療を開始

する。DIC は突発し、急激な経過をたどり重篤であるが、時期を失することなく不可逆になる前に、すなわち、代償性 DIC のうちに早期に診断し、治療を開始すれば産科 DIC の予後は比較的良好である。このスコアの特徴は、血液凝固線溶系検査結果を見るまでもなく基礎疾患と臨床症状のみで診断し、治療を開始できることである。すなわち、DIC 発症頻度が高い基礎疾患には高得点を配し (早剥など臨床的重篤度により 5 点から 1 点)、さらには臨床症状に対しても高得点を配している (乏尿、出血症状や臓器症状など重篤度により 4 点から 1 点)。例えば、早剥で出血症状があれば、それぞれ 4 点ずつとなり、合計 8 点で DIC として治療を開始してよい。厳密な意味では、その時点では (旧) 厚生省 DIC 診断基準を満たさない場合もあり得るが、早剥で出血症状があれば、臨床経験上その後 DIC になるのは必発であるため、予後改善のためにも早期に治療に踏み切れる特徴がある。もちろん、凝血学的所見を無視しているわけではなく、検査結果が出ていれば DIC スコアに加算するのであるが (容易にできる検査としてフィブリノゲン値, FDP, PT, 血小板数, アンチトロンビン

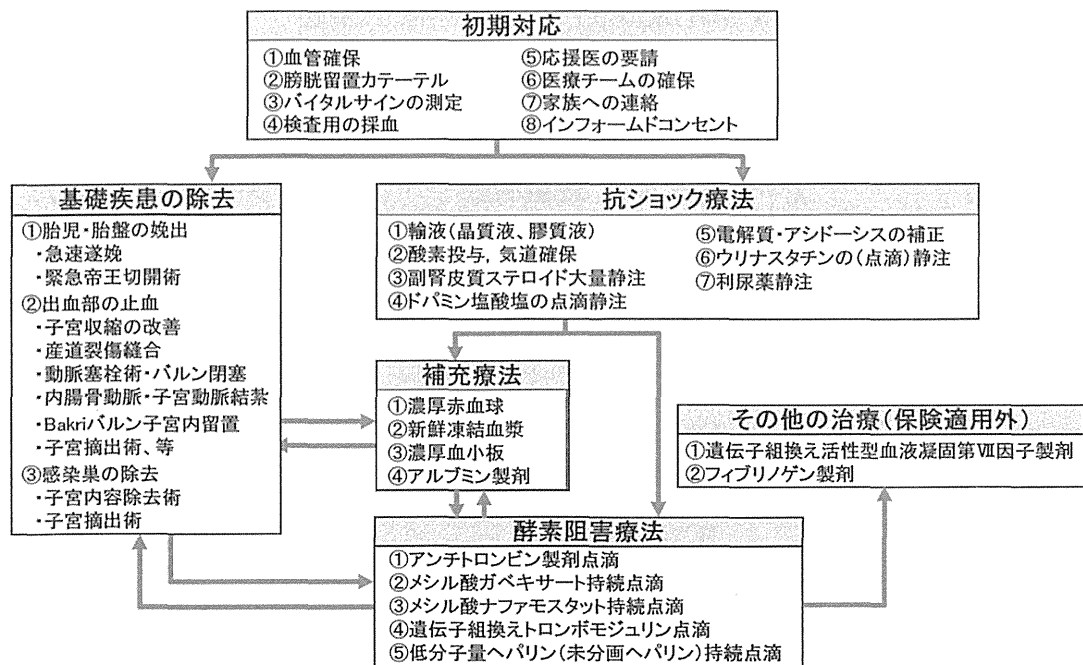


図2 産科DICの治療フローチャート(文献22, 23を引用して作成)

活性、血沈など各1点)、たとえ検査結果が出ていなくてもDICとして治療を開始できるのは大きな特徴であり、凝血学的検査項目を重視した(旧)厚生省DIC診断スコアとは大きな違いがある。産科DICスコアで実際にDICと診断できるのは13点以上であるが、8点以上という基準は、早期にDICの治療に踏み切るための診断スコアとして有用なものと考えられる。

産科DIC治療の実際

産科臨床の現場では常に全身状態の観察を重視し、その都度最善の治療を実践するが、治療にあたっては産科DICの治療フローチャート(図2)^{22, 23)}を参考にさせていただきたい。ショックの重症度評価には、ショック指数が用いられる。ショック指数は、脈拍数/収縮期血圧で表される簡便な指標であり出血量の目安になる。ショック指数1は、非妊婦では約1,000 mlの出血と推定されるが、妊娠末期妊婦の循環血液量は非妊婦の約1.5倍に希釈増加しているため、約1,500 mlの出血と推定される。

治療の手順は、1) 初期対応、2) 基礎疾患の除去、3) 抗ショック療法、4) 補充療法、5) 酵素阻害療法、6) その他の治療である。しかし、これらは全身状態やDICの程度により並行して行ったり、手順が前後しても構わない。以下、順を追って解説する。

1) 初期対応

緊急時の対応として各科共通のものである。

2) 基礎疾患の除去

産科DICでは、基礎疾患の除去が可能であるため、娩出前であれば胎児・胎盤の娩出を急ぎ、器械分娩や緊急帝王切開術による急速遂娩を行う。また、子宮内遺残物を除去し、子宮収縮を促し、種々の外科的処置も駆使して出血部の止血に努めることは言うまでもない。外科的処置としては、産道裂傷縫合をはじめ、内腸骨動脈や子宮動脈結紮、B-Lynch Brace Suture、もしくは子宮摘出術等を行う。しかし最近では、より浸襲的な開腹術に代わって放射線科医師と共同で子宮動脈塞栓術、内腸骨または総腸骨動脈 balloon occlusionなどがまず試みられる。また、Bakriバルーンによる子宮内タンポナーデ(留置)も有効な手段である²⁴⁾。

3) 抗ショック療法

- ①輸液：輸液は晶質液投与に加え、人工膠質液(ヘスパンダー[®]や低分子デキストランL注[®])などを投与
- ②酸素投与、気道確保：必要に応じて気管挿管も考慮
- ③副腎皮質ステロイド大量静注：速効性ステロイド投与(250~1,000 mg、状態に応じて適宜追加静注)
- ④ドパミン塩酸塩/ドブタミン塩酸塩(1~5 μg/kg/分)の点滴静注
- ⑤電解質・アシドーシスの補正：大量照射濃厚赤血球輸血により高カリウム血症をきたすことがあるので、特に心停止には注意する。アシドーシスに関しては炭酸水素ナトリウム注射液(メイロン[®])で適宜補正
- ⑥ウリナスタチンの(点滴)静注：ミラクリッド[®]30

万単位/日を数日投与。高サイトカイン血症に対してシベレスタットナトリウム水和物（エラスポール[®]4.8 mg/kg/日を持続点滴）も有効

⑦利尿薬：留置カテーテルによる尿量の観察は必ず行い、時間尿が20 ml以下の場合は急性腎不全に移行することが多いので、積極的に利尿薬（ラシックス[®]など）で利尿を促す。

4) 補充療法

①濃厚赤血球：輸血には濃厚赤血球を用いる。Hb \geq 8 g/dl, 収縮期血圧 \geq 90 mmHg, 尿量 \geq 0.5~1 ml/kg/時を目標に投与。

②新鮮凍結血漿：低フィブリノゲン血症に対してフィブリノゲンを補充（フィブリノゲン値 \geq 150 mg/dlが目標）する。米国で推奨されるクリオプレシピテートはわが国では供給されていないので、フィブリノゲンの補充には新鮮凍結血漿を用いる。欧州ではフィブリノゲン製剤が後天性低フィブリノゲン血症に対して認可されているが、わが国では現在認可されていない。新鮮凍結血漿12~15単位（1単位：血漿120 ml=フィブリノゲン200~250 mg含有として）がほぼフィブリノゲン3 gに相当する。産科大量出血では早期に低フィブリノゲン血症に陥りやすいため、早めにフィブリノゲンの補充、すなわち、新鮮凍結血漿投与を行う。大量の補液や濃厚赤血球のみを続行すると希釈性凝固障害に陥りDICは却って悪化するので、濃厚赤血球より多くの新鮮凍結血漿（概ね1.5倍以上）を早めに補充することが治療のポイントである。なお、新鮮凍結血漿にはフィブリノゲン以外にも多くの血液凝固因子はじめアンチトロンビンやプロテインCなどの血液凝固制御因子も含まれているため、産科DICには有用である。

③濃厚血小板：産科DICでは激減することは少ないが、血小板数 \leq 5万/mlの場合は血小板濃厚液輸血を行う。

④アルブミン製剤：低蛋白血症に対してはアルブミン製剤を適宜投与する。

5) 酵素阻害療法（抗DIC療法）

①乾燥濃縮人アンチトロンビンIII製剤点滴：アンスロピンP[®]など3,000単位/日（40~60単位/kg/日）、数日間投与

②ガベキサートメシル酸塩持続点滴：エフオーワイ[®]20~39 mg/kg/日を持続点滴

③ナファモスタットメシル酸塩持続点滴：フサン[®]0.06~0.2 mg/kg/時を持続点滴

④遺伝子組換えトロンボモデュリン（トロンボモジュリンアルファ）点滴：リコモジュリン[®]380単位/kg

を約30分かけて点滴静注、数日間投与

⑤低分子量ヘパリン：フラグミン[®]75国際単位/kg/日を持続点滴する。未分画ヘパリンは出血を助長することがあるので、大きな創部をもつ産科DICでは用いないことが多い。ただし、羊水塞栓症発症時、血液型不適合輸血では第一の適応である。

早剥による子宮内胎児死亡で、すでに検査上DICが発症している場合は、分娩前に例えばアンスロピンP[®]3,000単位を投与し、フサン[®]等の持続点滴を行いながら胎児を娩出した方が、その後の母体の予後が良好となる可能性が高い。

6) その他の治療（保険適用外）

①遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤（エプタコグアルファ）^{25,26)}：上記いかなる方法でも止血しない場合は、国内外で有用との報告があるノボセプン[®]の投与を考慮する。通常初回投与量90 μ g/kgを2~5分かけて静脈内投与する。ただし、現時点では出血性ショック・DICに対しては保険適用外であるので、使用に際しては施設の倫理委員会の認可を受けること、および本人・家族のインフォームド・コンセントを十分に行うことが必須である。なお、投与は緩徐に静脈注射し、投与後の動静脈血栓にはとくに注意する必要がある。とくに、トランサミン[®]との併用は血栓症を助長する可能性があるので慎重に行う。

②フィブリノゲン製剤（乾燥人フィブリノゲン）：低フィブリノゲン血症の場合、短時間でフィブリノゲンを増加させることができるフィブリノゲン製剤の投与を考慮する。3 g（1 g/50 ml）を点滴静注する。本剤も保険適用外であるので、ノボセプンと同様に対応する。

通常、産科ショック・DICの場合は、救命救急センターへ搬送されても産科医にコンサルトされることが多い。その際、妊婦のみならず診断・治療に対する胎児への影響、とくに娩出のタイミングなどが問題となる。まずは母体救命が第一であるが、産科DICでは胎児・胎盤の娩出、すなわち、原疾患の除去が重要な決め手となるので、状況に応じて胎児の娩出を急がなければならない。また、産科DICでは早期診断・早期治療が大前提であり、フィブリノゲンの補充、すなわち、新鮮凍結血漿投与の早期からの大量投与や抗DIC薬の投与が予後を改善するポイントである。

おわりに

本項ではわが国の妊産婦死亡のトップである出血性疾患と血栓性疾患の現状と対策について解説した。出血性疾患では早期診断および病態に応じた適切な治療を、血

栓性疾患では VTE リスク評価と予防対策の徹底を、時機を失することなく行っていただき、さらなる妊産婦死亡の減少を期待したい。

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 小林隆夫. 産科における出血と血栓症. 周産期医. 2011; **41**: 998-1003.
- 2) Sakuma M, Sugimura K, Nakamura M, et al. Unusual pulmonary embolism -septic pulmonary embolism and amniotic fluid embolism-. Circ J. 2007; **71**: 772-775.
- 3) Sakuma M, Nakamura M, Takahashi T, et al. Pulmonary embolism is an important cause of death in young adults. Circ J. 2007; **71**: 1765-1770.
- 4) 静脈血栓塞栓症ガイドブック改訂 2 版. 小林隆夫(編集). 東京, 中外医学社; 2010.
- 5) 小林隆夫. 共同企画-2 妊産婦死亡報告からみた母体安全への提言 4) 肺血栓塞栓症. 日産婦会誌. 2012; **64** (別冊): N418-N424 (<http://fa.kyorin.co.jp/jsog/readPDF.php?file=64/9/06409N0418.pdf>). Accessed 2014 May 20.
- 6) 小林隆夫. 妊婦血栓塞栓症(特集 管理法はどう変わったか? 温故知新 産科編). 周産期医. 2014; **44**: 391-395.
- 7) 小林隆夫, 中林正雄, 石川睦男, ほか. 産婦人科領域における深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症—1991 年から 2000 年までの調査成績—. 日産婦新生児血会誌. 2005; **14**: 1-24.
- 8) Kobayashi T, Nakabayashi M, Ishikawa M, et al. Pulmonary thromboembolism in obstetrics and gynecology increased by 6.5-fold over the past decade in Japan. Circ J. 2008; **72**: 753-756.
- 9) 小林隆夫, 中林正雄, 石川睦男, ほか. 産婦人科血栓症調査結果 2001-2005. 日産婦新生児血会誌. 2008; **18**: S3-S4.
- 10) Kimura R, Honda S, Kawasaki T, et al. Protein S-K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients. Blood. 2006; **107**: 1737-1738.
- 11) 社団法人日本産婦人科医会医療安全委員会, 医療安全部会. 妊産婦死亡時の初期対応. 社団法人日本産婦人科医会(編集). 東京, 2011.
- 12) 日本循環器学会, 日本医学放射線学会, 日本胸部外科学会, 日本血管外科学会, 日本血栓止血学会, 日本呼吸器学会, 日本静脈学会, 日本心臓血管外科学会, 日本心臓病学会. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン(2009 年改訂版). 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008 年度合同研究班報告) (http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf). Accessed 2014 May 21.
- 13) 公益社団法人日本産科婦人科学会, 公益社団法人日本産婦人科医会, 日本産婦人科・新生児血液学会, 一般社団法人日本血栓止血学会. ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針 (http://www.jsognh.jp/common/files/society/demanding_paper_07.pdf). Accessed 2014 May 21.
- 14) 小林隆夫. ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針. Thromb Med. 2013; **3**: 377-381.
- 15) CQ004-1 妊娠中の静脈血栓塞栓症(VTE)の予防は? 産婦人科診療ガイドライン産科編 2014. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会(編集・監修). 東京, 公益社団法人日本産科婦人科学会; 2014: 10-14.
- 16) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン作成委員会(編集). 東京, メディカルフロントインターナショナルリミテッド; 2004.
- 17) Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest. 2001; **119** (1 Suppl): 132S-175S.
- 18) CQ004-1 妊娠中の静脈血栓塞栓症(VTE)の予防は? 産婦人科診療ガイドライン産科編 2014. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会(編集・監修). 東京, 公益社団法人日本産科婦人科学会; 2014: 15-18.
- 19) 小林隆夫. 産科 DIC 診断基準(徹底ガイド DIC のすべて 基礎と治療の最前線). 救急集中治療. 2010; **22**: 1496-1501.
- 20) 小林隆夫. 産科 DIC (産婦人科救急マニュアル). 産と婦. 2011; **78** suppl: 63-71.
- 21) 真木正博, 寺尾俊彦, 池ノ上克. 産科 DIC スコア. 産婦治療. 1985; **50**: 119-124.
- 22) 小林隆夫. 産科異常出血, DIC の薬物療法(分娩時異常出血への対応). 産婦の実際. 2013; **62**: 153-161.
- 23) 小林隆夫. 産科領域の DIC. 朝倉栄策(編著). 臨床に直結する血栓止血学. 東京, 中外医学社; 2013: 235-240.
- 24) 小林隆夫. 分娩時異常出血(弛緩出血, 前置胎盤, 癒着胎盤, 頸管裂傷). 池ノ上克, 高山雅臣, 豊田長康, 鈴木秋悦, 八重樫, 広井正彦(編集). NEW エッセンシャル産科学・婦人科学. 第3版. 東京, 医歯薬出版; 2014: 464-470.
- 25) Kobayashi T, Nakabayashi M, Yoshioka A, et al. Recombinant activated factor VII (rFVIIa/NovoSeven®) in the management of severe postpartum haemorrhage: initial report of a multicentre case series in Japan. Int J Hematol. 2012; **95**: 57-63.
- 26) 小林隆夫. 遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤. Thromb Med. 2012; **2**: 363-369.

特集

女性と静脈血栓塞栓症

1. わが国における静脈血栓塞栓症の最近の動向

こばやしなご
小林隆夫

浜松医療センター院長

要旨

静脈血栓塞栓症(VTE)はこれまでわが国では比較的まれであるとされていたが、生活習慣の欧米化や高齢化社会の到来などに伴い、欧米に比しまだまだ少ないものの、近年急速に増加している。2004年のVTE予防ガイドラインの発刊および肺血栓塞栓症予防管理料の保険収載の結果、各領域で全国調査や新規抗凝固薬の臨床治験が行われるなど周術期の予防が普及し、最近10年間では周術期発症VTEや死亡率は減少してきたが、非周術期発症のVTEは増加している。

KeyWords

静脈血栓塞栓症, 肺塞栓症, 深部静脈血栓症

はじめに

肺塞栓症(pulmonary embolism: PE)は、静脈系で形成された塞栓子が血流に乗って肺動脈を閉塞し、急性および慢性の肺循環障害を招く病態であるが、その多くは深部静脈血栓症(deep vein thrombosis: DVT)からの血栓遊離によるため肺血栓塞栓症(pulmonary thromboembolism: PTE)をさす場合が多い。これらは合併することも多いので総称して静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism: VTE)とよばれている¹⁾。VTEはこれまでわが国では比較的まれであるとされていたが、生活習慣の欧米化や高齢化社会の到来などに伴い近年急速に増加している。臨床的に問題となるのは、DVTとそれに起因するPEである。PEはDVTの一部に発症す

る疾患であるが、一度発症するとその症状は重篤であり、わが国における重症PEの死亡率は20~30%とされている¹⁾。本稿ではわが国におけるVTEの最近の動向を欧米諸国と比較して解説する。

欧米諸国の動向

欧米諸国におけるPEは心血管障害や脳梗塞に続く死因第3位である。また、急性期のPEで死亡を免れたとしても慢性肺高血圧症や血栓症後遺症で長期間苦しむことになり、その累積死亡率は増加する²⁾。ノルウェーの調査によれば、初発VTEの年間発生頻度は人口1,000人あたり1.43で、女性の方が男性よりやや多い程度であるが³⁾、スウェーデンでは男女ほぼ同じ頻度とされている⁴⁾。

米国の推計では、DVTの年間平均発症数は10万人あたり48、PEは10万人あたり23で、VTEに起因する院内死亡率は12%とされている。また、退院後の長期予後を死亡率でみると、1年で19%、2年で25%、3年で30%に上る。そしてコホート研究では、年間約17万人の新規VTEが院内で発症し、9.9万人が再発で入院しているという⁵⁾。別の調査では、年齢と性を調整したVTE年間発症率は10万人あたり117(DVTが48人、PEが69人)であり、米国では男性の方が女性より若干多い⁶⁾。さらに、院内発症と一般住民の比較調査では、年齢と性を調整したVTE年間発症率は、院内発症が1万人あたり960.5(795.1-1125.9)で、一般住民の1万人あたり7.1(6.5-7.6)の100倍以上の発症率という⁷⁾。

ヨーロッパ7カ国と北米の52病院における国際共同肺塞栓症登録によれば、登録された2,454症例のうち最初の3カ月での死亡率は17%であったが、PEに起因すると思われる症例は45%であったという⁸⁾。PE死亡のおもな予後因子としては、70歳以上、悪性腫瘍、うっ血性心不全、慢性閉塞性肺障害、高血圧、多呼吸、右心機能低下症であった。また、RIETE studyで登録されたPE 6,264例のうち3カ月時点での累積死亡率は8.6%であったが、PE自体での死亡率は1.7%と低い⁹⁾。同様に、オーストラリアの登録で確定診断されたPE 1,023例の追跡調査でも4年間で36%の患者が死亡したが、PE初発時に院内で死亡した患者は3%にすぎなかったと報告されている¹⁰⁾。PEでは退院後に死亡率が増加し、特に心血管障害に起因することが多い。

また、ヨーロッパ6カ国の報告によれば、症候性VTEの年間発症数は、DVTが465,715(404,664-538,189)人、PEが295,982(242,450-360,363)人、そしてVTE関連死は370,012(300,193-483,108)人と推定されている。そのう

ち27,473人(7%)は死亡前に診断されているものの、126,145人(34%)がPE突然死、217,394人(59%)がPEと診断されないまま死亡しているとされる。しかもVTE関連死の3/4は院内発症VTEであり、年間100万人を超えるVTEはヨーロッパにおける重大な健康問題であると提言されている¹¹⁾。

下院衛生委員会の2005年報告によると、英国では予防可能な院内発症VTEで毎年25,000人が死亡していると推定され、しかも中等度および高リスクと評価された患者の71%は何ら予防対策をなされていないと指摘された。この事実が英国国立医療技術評価機構(NICE)のVTE予防ガイドラインの充実につながっている¹²⁾。

わが国の動向

近年、VTEの認識の向上とともにDVTやPEに関する様々な調査が行われ、さらに新薬に対する臨床試験の成績から、日本人におけるVTEの発症頻度が明らかになってきた。その代表的なものを紹介する。

1. 肺塞栓症研究会によるPEの調査

わが国の急性PE 309例の解析では、男女比は1:1.5で女性に多い。欧米ではほぼ同数なので、女性に多い傾向は日本の特徴かもしれない。リスク因子としては、65歳以上、手術後、肥満(BMI>25.3)、DVT合併/既往、長期臥床、悪性腫瘍、外傷・骨折後などに多くみられ、血栓性素因は少ない。また、心原性ショックを呈する症例が予後不良であり、PE発症の誘因としては、排便・排尿、ベッド上体位変換、初回歩行などが指摘されている¹³⁾。

2. 厚生労働省班研究血液凝固異常症に関する研究班のVTE調査

静脈血栓症/肺塞栓症グループでは、全国医療機関への前向きアンケート調査を実施し、2006年8月と9月の2カ月間の新規PE症例お

よびDVT症例を調査した¹⁴⁾。その結果、精神科以外の推定した年間推定PE症例数は7,864例、DVTは14,674例と予測され、1996年に行った同様な調査に比し、PEは10年で2.25倍に増加した。また、DVT単独群はPE合併群に比し、左側の静脈に有意に多く、症状を有する比率も有意に高かった。DVT症例において、DVTの症状なし、右側のDVT、膝窩静脈より近位部のDVTがPEを有するリスクを有意に高くした。なお、2011年にも同様な全国調査を行ったが、年間推定PE症例数は16,096例、DVTは24,538例と予測され、2006年に比し、さらに増加している(未発表)。

3. 開腹手術後のVTE発症率

2001年から2002年にかけて行われた多施設共同前向き試験の結果を紹介する¹⁵⁾。外科、泌尿器科、婦人科で行われた開腹手術後のDVT発症率を両下肢静脈造影にて検索した。なお、PE疑い症例は、肺シンチグラフィで診断した。全173例のうち遠位部DVTが36例(20.8%)、近位部DVTが5例(2.9%)、1例がPEと診断され、合計42例(24.3%)にVTEが認められた。この発症頻度は欧米とほぼ同程度であり、わが国においても開腹手術後のDVT発症率は従来考えられていた頻度よりもはるかに多いことが明らかになった。

4. 整形外科領域におけるVTEの頻度

整形外科領域におけるDVTやPEの発症率は最も多い。PEの発症に関しては、1990～2001年の44文献で107例(死亡23例)の報告があったが、母集団の記載がありPE発症率を算出できる報告は12件であった。これらの集計では、股関節の総手術数は5,218件で、術後PE発症数55例(1.1%)、死亡8例(0.15%)であった¹⁶⁾。さらに選択的Xa阻害薬であるフォンダパリヌクスと低分子量ヘパリンであるエノキサパリンの臨床治験が行われた結果、コントロール例でのDVT発症率は、人工股関節置換術でそれぞれ

33.8%と41.9%、人工膝関節置換術でそれぞれ65.3%と60.8%と高率であった¹⁷⁾¹⁸⁾。

5. 産婦人科におけるVTEの頻度

日本産婦人科・新生児血液学会で調査した1991～2000年におけるPEの発症数は、102施設からの集計結果では、産科領域では、76例発症し、死亡10例(13.2%)であった¹⁹⁾。発症時期は、妊娠中が17例(22.4%)、産褥期が59例(77.6%)であった。この76例は全分娩数に対し0.02%(76/436,084)となるが、分娩後発症59例の内訳をみると、経膈分娩数に対し0.003%(9/348,702)、帝王切開数に対し0.06%(50/87,382)となり、帝王切開は経膈分娩より22倍発症が多かった。なお、帝王切開後の発症は全体の85%(50/59)であった。また、婦人科領域では168例発症し、死亡24例(13.5%)であった。婦人科では全手術数に対し0.08%(178/221,505)、良性疾患では0.03%(50/191,286)、悪性疾患では0.42%(128/30,219)となり、悪性疾患は良性疾患の約14倍多い。悪性疾患では子宮体癌や卵巣癌症例に多いが、これらの症例では術前発症も多くみられるため、術後のみならず術前からの注意が必要である。

その後2001～2005年まで同様な調査を行ったが、20世紀最後の10年間の発症数と比較して産婦人科全体では21世紀に入っても発症数はさらに増加している²⁰⁾。妊産婦の場合、妊娠初期・妊娠後期・産褥期と3相性のピークがみられたが、第2回調査ではDVTの約80%が妊娠中発症、PEは産褥期発症が多いものの妊娠中発症も増加し、最近では欧米と同様に妊娠中発症が激増しており、なかでも妊娠初期の発症が際立っていることが判明した。

日本病理剖検輯報に収載された1989～2004年の剖検例468,015例から妊産婦死亡を抽出すると193例あり、死因別ではPEは25例(13.0%)と羊水塞栓症、DICに次いで第3位であった。また、日本産婦人科医会では2004年より偶発事

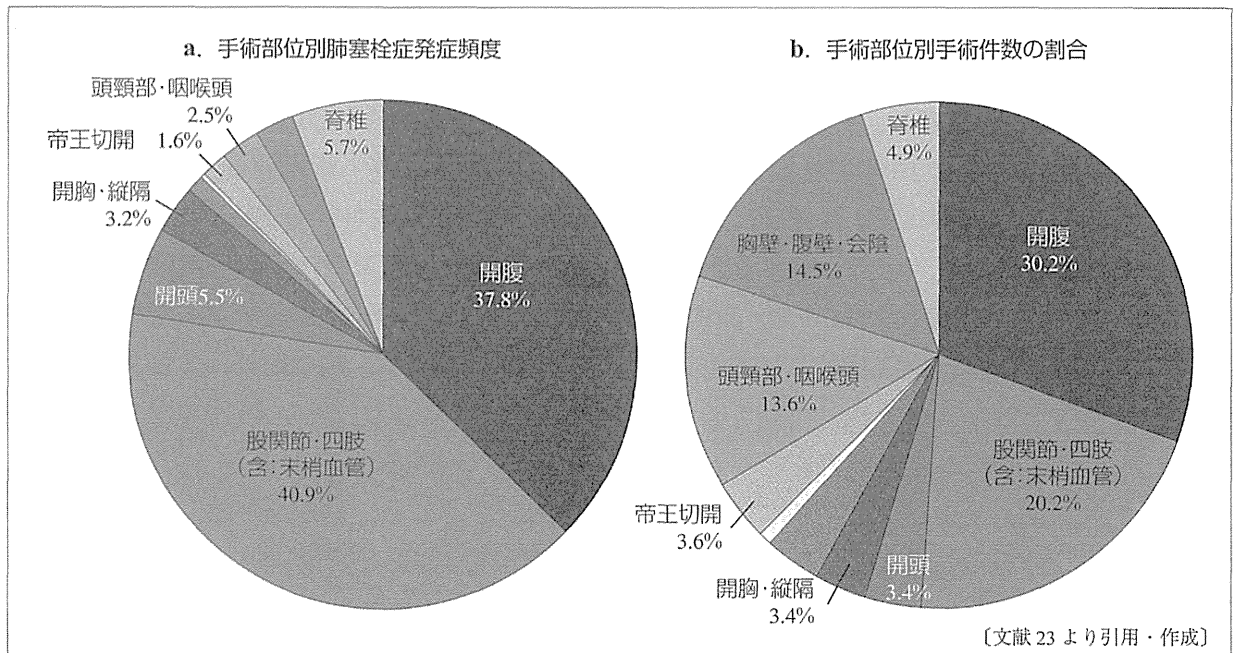


図1 2009～2011年日本麻酔科学会周術期肺塞栓症発症頻度

例報告事業を行ってきたが、2009年までの6年間で報告された111例の妊産婦死亡事例のうち、PEは14例(12.6%)であり羊水塞栓症、出血に次いで第3位であった。さらに2010年からは妊産婦死亡報告事業を単独で行っているが、2010年の妊産婦死亡51例のうち、PEは6例(11.8%)で羊水塞栓症、出血に次いで多かった。これらの報告をまとめると、日本での妊産婦死亡に占めるPEの割合は12～13%前後と推察される²¹⁾。

6. 日本病理輯報の調査

日本病理輯報より98,736の剖検症例から癌患者65,181例を抽出し、癌組織型分類および発生臓器別のPE合併頻度を調査した結果を紹介する²²⁾。PEは1,514例の癌患者に合併しており、その頻度は2.32%、年齢別では60歳代をピークとし、50～70歳代にかけて多かった。癌組織分類別では、large cell carcinoma, leukemia, adenocarcinoma, mucinous carcinomaなどに多く、hepatomaに少なかった。癌発生臓器別では、卵巣に最も多く、次いで造血器、胆嚢、脾臓、肺、子宮の順で、肝臓は最も少なかった。

7. 日本麻酔科学会による周術期PEの調査

周術期PEの増加を受けて2003年、わが国ではじめて全国的に大規模な周術期PEの調査が日本麻酔科学会によって開始され現在まで続いているが、この調査はわが国の動向を如実に示しているので2011年までの結果を紹介する²³⁾。

2009～2011年の3年間で回答が得られた調査対象施設の麻酔科管理症例数は4,432,538例で、PE症例は1,300例(1万手術あたり2.93)であった。手術部位別では開腹が30.2%、股関節・四肢(末梢血管を含む)が20.2%を占めていたが、PEの発症では股関節・四肢が40.9%、開腹が37.8%となり、この両者でPE全体の78.7%を占めている(図1)²³⁾。この傾向は調査開始以降も同様な結果であった。

周術期PE発症率を2002～2011年の10年間でみると、PEは11,786,489麻酔科管理症例のうち3,667例発症し、1万手術あたり年間平均3.1となる。PE発症率は、VTE予防ガイドラインの発刊および肺血栓塞栓症予防管理料算定が可能になった2004年以前に比し、2004年以降は

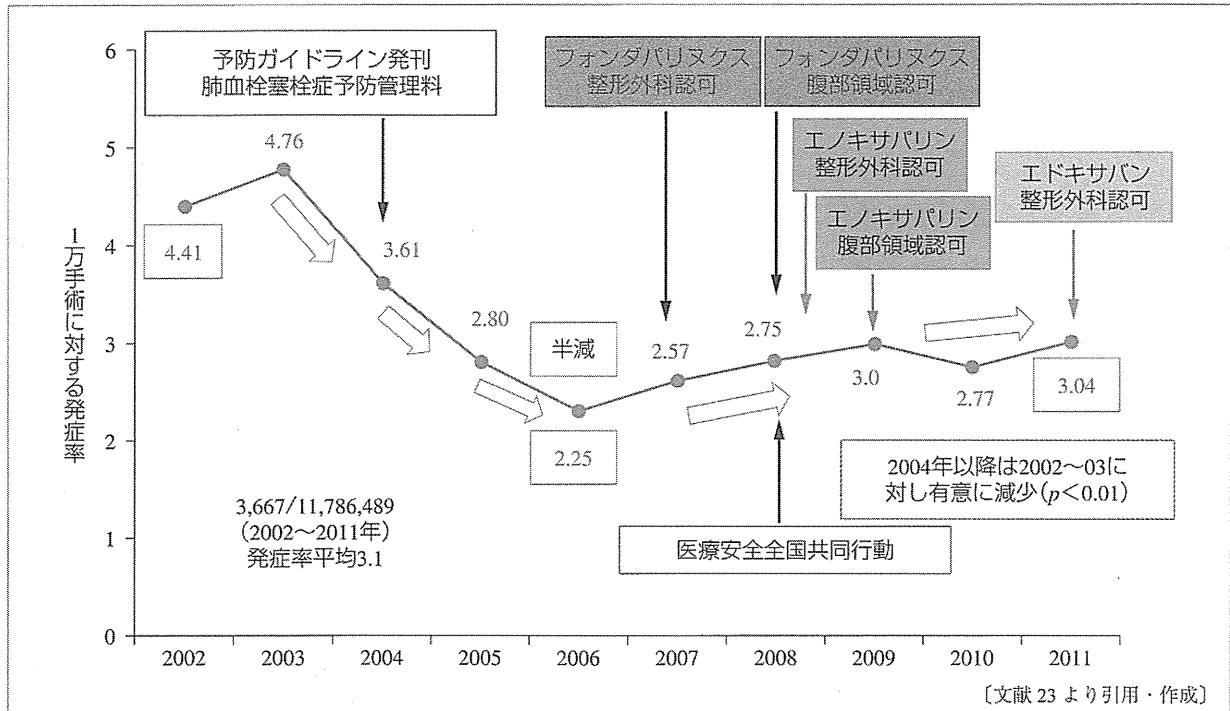


図2 日本麻酔科学会調査による周術期肺塞栓症発症率の推移

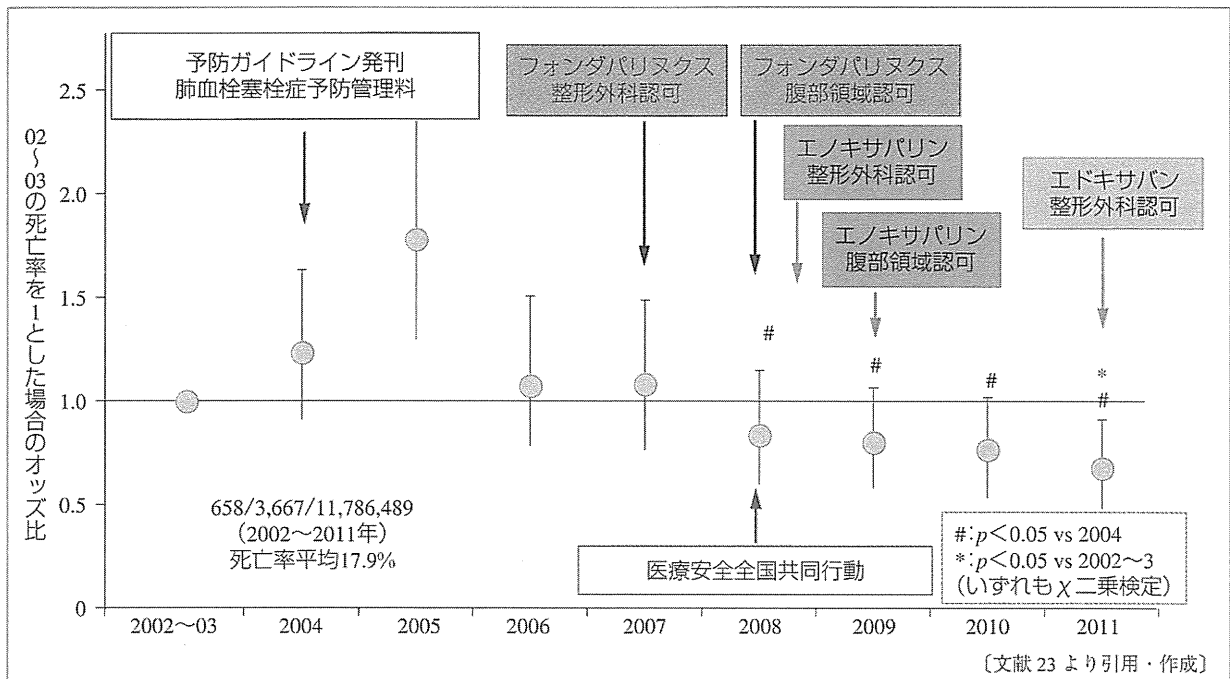


図3 日本麻酔科学会調査による周術期肺塞栓症死亡率の推移

有意に低下しているが、2007年以降に新規抗凝固薬が予防に保険適用されたにもかかわらず、2006年の2.25を最低としてそれ以上の減少はみられていない(図2)。

次に周術期PE死亡率の推移をみると、

2002~2011年の10年間で発症したPE 3,667例のうち658例が死亡しており、年間平均死亡率は17.9%となる。しかし、死亡率は発症率の推移と異なり、新規抗凝固薬が予防に保険適用されてから2004年以前に比し有意に低下してお